

23
FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

N° 87

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Yves JAMBON

Né le 20 septembre 1904, à Hedé (Ille-et-Vilaine)
Ancien interne des Hôpitaux et de la Maternité de Rennes
Lauréat de l'École de Médecine
Ancien externe des Hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

TRAITEMENT DE L'ASTHME
AUTO-VACCINOTHÉRAPIE

Président : M. BEZANÇON, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1929

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Yves JAMBON

Né le 20 septembre 1904, à Hedé (Ille-et-Vilaine)
Ancien interne des Hôpitaux et de la Maternité de Rennes
Lauréat de l'École de Médecine
Ancien externe des Hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

TRAITEMENT DE L'ASTHME
AUTO-VACCINOTHÉRAPIE

Président : M. BEZANÇON, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1929

LES PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	LERÉBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD
Clinique chirurgicale	DELBET.
	HARTMANN
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT
Professeur sans chaire	BRANCA.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI . . . Pathologie médicale.
 ALAJOUANINE. Neurologie et psychiatrie.
 AUBERTIN. . . Pathologie médicale.
 BASSET . . . Pathologie chirurgicale.
 BAUDOUIN. . . Pathologie médicale
 BINET Physiologie.
 BLANCHETIÈRE Chimie biologique.
 BROCCQ. Pathologie chirurgicale
 BRULÉ. Pathologie médicale.
 CADENAT . . . Pathologie chirurgicale
 CHABROL . . . Pathologie médicale.
 CHIRAY Pathologie médicale.
 CLERC. Pathologie médicale.
 DEBRÉ Hygiène.
 DOGNON. . . . Physiologie.
 DONZELOT . . . Pathologie médicale.
 DUVOIR Médecine légale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FIESSINGER. Pathologie médicale.
 GARNIER . . . Pathologie expérimentale
 GATELLIER . . Pathologie chirurgicale.
 GIROUD Histologie.
 HARVIER. . . . Pathologie médicale.
 HEITZ-BOYER Urologie.
 HOVELACQUE . Anatomie.
 HUTINEL. . . . Pathologie médicale.

MM.

JOYEUX Parasitologie.
 LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LARDENNOIS Pathologie chirurgicale.
 LEMAITRE. . . Oto-rhino-laryngologie.
 LEROUX. . . . Anatomie pathologique.
 LÉVY-SOLAL. Obstétrique.
 LHERMITTE . . Pathologie mentale.
 LIAN. Pathologie médicale.
 MATHIEU. . . . Pathologie chirurgicale
 MERCIER (F.) Pharmacologie
 METZGER . . . Obstétrique.
 MONDOR. . . . Pathologie chirurgicale.
 MOURE. Pathologie chirurgicale.
 MULON. Histologie.
 OBERLING. . . Anatomie pathologique.
 OLIVIER. . . . Anatomie.
 PHILIBERT. . . Bactériologie.
 QUÉNU. Pathologie chirurgicale.
 RICHET Fils. . Physiologie.
 SÉZARY Dermatologie et syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) . . . Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. Obstétrique
 VELTER. Ophtalmologie
 VERNE. Histologie.

III.—AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET. Pharmacologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 LEQUEUX Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

MM.

RETTÉLER. . . Histologie.
 ZIMMERN. . . . Physique.
 N. Pathologie médicale.

V. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.	MM.
ALGLAVE . . Clinique chirurgicale.	LERI Clinique médicale.
AUVRAY . . Clinique chirurgicale.	MOCQUOT . . Clinique chirurgicale
CHEVASSU . . Clinique chirurgicale.	PROUST . . . Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE . Clinique médicale.	SCHWARTZ . Clinique chirurgicale;
LE LORIER . Clinique obstétricale.	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.	{ Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail les mutilés de guerre et les infirmes adultes
FREY.	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions, émis dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON PÈRE, LE DOCTEUR J. JAMBON

*Qui fut notre premier maître et
dont nous nous efforcerons de suivre
le noble exemple.*

A MA MÈRE

A MA SŒUR

A MA FIANCÉE

A MES ONCLES ET TANTES

A MES AMIS

A MES MAÎTRES DES HÔPITAUX DE RENNES

MONSIEUR LE PROFESSEUR FOLLET

Professeur de Clinique Médicale
Directeur de l'Ecole de Médecine
Membre C. N. de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

Dont nous fûmes l'externe.

M. LE PROFESSEUR LE DAMANY

Professeur de Clinique Médicale

Dont nous fûmes l'interne.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LE MONIET

Professeur de Clinique Chirurgicale

Dont nous fûmes l'interne.

MONSIEUR LE PROFESSEUR HARDOUIN

Professeur de Clinique Obstétricale
Chevalier de la Légion d'Honneur

Dont nous fûmes l'interne.

A MES MAÎTRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
DE RENNES

A MES MAÎTRES DES HÔPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE DOCTEUR BASSET

Professeur agrégé à la Faculté
Chirurgien des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Dont nous fûmes l'externe.

MONSIEUR LE DOCTEUR GUIMBELLOT

Chirurgien des Hôpitaux

Dont nous fûmes l'externe.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CHEVREL

Professeur de Clinique infantile
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse et nous a aidé de ses conseils.
Qu'il veuille bien trouver ici le té-
moignage de notre sincère grati-
tude.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CHENET

Professeur de Clinique Ophtalmologique
et Oto-rhino-laryngologique

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BEZANÇON

Professeur de Clinique médicale
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'honneur

A qui nous exprimons notre respectueuse reconnaissance pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A MON JURY DE THÈSE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
TRAITEMENT DE L'ASTHME
AUTO-VACCINOTHÉRAPIE

INTRODUCTION

Nous ne saurions mieux faire que de donner de l'asthme cette définition :

« L'asthme est une bien curieuse affection morbide caractérisée par des crises paroxystiques de dyspnée spasmodique et d'oppression, le plus souvent accompagnées de troubles d'hypersécrétion des voies respiratoires, crises qui reparaissent à des époques plus ou moins régulières et rapprochées et dans l'intervalle desquelles les fonctions respiratoires reprennent ordinairement leur régularité accoutumée » (L. Ramond).

L'étude de l'asthme présente un regain d'intérêt qui tient principalement aux constatations anatomiques et biologiques modernes qui ont beaucoup contribué à éclaircir la pathogénie de cette affection et à en préciser le traitement.

Ce syndrome fut séparé par Laënnec des autres dyspnées avec lesquelles il était alors confondu.

Jusqu'à ces dernières années il était classique d'opposer, avec cet auteur, l'asthme dit « essentiel », à caractères cliniques bien définis et survenant chez des sujets en apparence sains, aux asthmes dits « symptomatiques », dont les caractères cliniques rappellent plus ou moins ceux de l'asthme vrai et qui surviennent au cours de certaines maladies aiguës ou chroniques.

Aujourd'hui, cette classification ne saurait plus être admise puisque nous savons que tous les asthmes sont symptomatiques et qu'il n'en existe pas d'essentiels. Le terme d'« essentiel », dans toutes les autres maladies, a d'ailleurs toujours été un mot qui cache l'ignorance : « essentiel » pourrait souvent se traduire « dont on ne connaît pas l'essence ». Le nom d'« asthme vrai » doit être réservé à tous les asthmes « symptomatiques » qui réalisent certaines conditions minima : l'éosinophilie sanguine et l'éosinophilie des crachats étant les plus importantes de ces conditions (Bezançon et I. de Jong).

Toutes les autres dyspnées asthmatiques qui ne réalisent pas ces conditions mêmes seront considérées comme de pseudo-asthmes.

Au point de vue clinique on n'a ajouté que peu de choses aux descriptions classiques que Trousseau asthmatique lui-même, Germain Sée, Brissaud, Parrot firent de l'accès d'asthme. Il n'en est pas de même en ce qui concerne la pathogénie et le traitement de cette affection.

CONSIDÉRATIONS PATHOGÉNIQUES

Successivement considéré comme une névrose, une dyspnée par obstruction bronchique, une dyspnée portant sur les muscles bronchiques pour Biermer, sur les muscles respiratoires pour Bamberger, il convient à l'heure actuelle de faire intervenir différents éléments dans la pathogénie de l'asthme :

Les modifications qui surviennent dans l'état des muscles et de la muqueuse respiratoires sont conditionnées par des troubles du système vago-sympathique. L'excitation du pneumogastrique détermine du bronchospasme par la voie directe centrifuge et de la contracture du diaphragme par la voie centripète et la mise en jeu d'un réflexe vago-bulbo-phrénique. Au contraire, l'excitation des filets broncho-dilatateurs détermine de la dilatation bronchique.

Donc la phase de début de la crise d'asthme ou tout asthme sec est dû à l'hypervagotonie seule, ou à l'inhibition du sympathique seul ou plus souvent à ces deux éléments réunis.

A la phase catarrhale de la crise, l'excitation du sympathique succède à son inhibition, fait cesser le bronchospasme et détermine des phénomènes con-

gestifs et sécrétoires. Cette notion de déséquilibre sympathique explique les excellents résultats obtenus par deux médicaments agissant chacun sur un des deux nerfs : la belladone qui paralyse le pneumogastrique (Lian-Cathala-Ségard), l'adrénaline qui excite le sympathique (Sergent).

Cet élément nerveux est prédominant. Les asthmatiques sont des hypervagotoniques. Ils ont une sensibilité particulière des centres bulbo-médullaires à l'occasion de certaines causes occasionnelles qui déclenchent la crise. Mais il faut une action locale, une « épine irritative », pour localiser au poumon les troubles observés. Et de fait il existe fréquemment chez les asthmatiques des lésions trachéo-bronchiques ou pulmonaires. On sait avec quelle fréquence l'examen pulmonaire chez les asthmatiques révèle des signes de bronchite chronique, d'emphysème, de sclérose. Ces phénomènes broncho-pulmonaires doivent être considérés beaucoup moins comme une complication de l'asthme que comme la cause responsable de l'affection. Ces « asthmes intriqués » (Bezançon) sont en réalité de véritables asthmes bronchiques. D'une façon moins régulière, mais encore assez fréquente, ont été signalées les lésions des voies respiratoires supérieures : crêtes de cloison, hypertrophie des queues de cornet, polypes, végétations adénoïdes, etc...

Cependant tous les sujets hypervagotoniques et présentant une épine irritative ne sont pas continuellement en crise d'asthme. Le déclenchement

de ces crises doit donc avoir une cause occasionnelle. Cette cause, on la trouve dans un trouble humoral, et la tendance s'est faite jour qui rattache l'asthme à l'anaphylaxie d'abord avec Richet, et plus généralement à la colloïdoclasie (Widal-Abrami et ses élèves). La crise d'asthme peut alors être considérée comme la manifestation clinique d'une forte hypervagotonie conditionnée par un choc humoral. Expérimentalement, en effet, le choc anaphylactique chez l'animal reproduit une dyspnée identique à l'asthme. Cliniquement, Widal a montré qu'avant chaque crise d'asthme il se produit chez l'individu un choc hémoclasique latent.

Dans la plupart des observations d'asthmatiques il est possible de dépister la cause provocatrice de la crise : odeur, poussière, aliment, etc... Un individu sensibilisé, en état anaphylactique, voit sous l'influence toujours la même se déclencher la crise d'asthme qui paraît être le résultat d'un choc anaphylactique. La cause de ce choc est assez facile à dépister, en particulier à l'aide de cuti-réactions à différentes substances.

Dans d'autres cas, cette sensibilisation de l'individu ne peut être décelée. Il faut alors rattacher la crise d'asthme à un phénomène plus général que l'anaphylaxie, à un choc colloïdoclasique qui détermine lui aussi un choc hémoclasique initial.

TRAITEMENTS DE L'ASTHME

Modifications du terrain asthmatique.

Toutes ces données nouvelles sur la pathogénie de l'asthme ont alors amené des essais de traitements nouveaux. On sait que la thérapeutique de l'asthme a deux objets :

traitement de la crise d'asthme.

traitement du terrain asthmatique.

Le premier ne sera pas envisagé dans cet ouvrage tout le monde semblant d'accord et ses excellents résultats étant chaque jour vérifiés.

Nous aurons donc en vue le traitement du terrain asthmatique. Celui-ci devra répondre à trois objets :

1° Supprimer les épines irritatives organiques qui peuvent agir sur le système vago-sympathique par voie réflexe pour déclencher la crise :

Epines nasales ou rhino-pharyngées.

Affections pulmonaires chroniques s'accompagnant de sclérose.

Affections du tube digestif : dyspepsie sous ses différentes formes, appendicite chronique (asthme appendiculaire de Gutman), insuffisance hépatique (Mongorgé et Galup).

Enfin chez l'homme, les hypertrophies de la prostate ; chez la femme la métrite et la salpingo-ovarite ;

2^o Rétablir l'équilibre vago-sympathique : l'administration judicieuse de belladone ou d'atropine donne alors de bons résultats.

Dans d'autres cas, il faudra chercher plus loin, ce déséquilibre vago-sympathique étant souvent sous la dépendance immédiate d'une perturbation endocrinienne. D'où la conception d'asthme endocrinien, notion mise en pleine lumière, pour la première fois, par Léopold Lévi et H. de Rothschild en 1911. Dans plusieurs travaux, ces auteurs ont montré tout l'intérêt que prend en pareilles circonstances le traitement opothérapique ;

3^o Enfin consolider l'équilibre colloïdal des humeurs : essayer de mettre le malade à l'abri d'une crise hémoclasique en consolidant son milieu plasmatique. Rendre impossible le choc hématique par modification de la résistance des humeurs au choc.

Les substances susceptibles de provoquer un choc plasmatique chez l'individu, choc déclanchant la crise d'asthme, sont :

Parfois de simples odeurs appartenant au règne végétal : pollens (corryza spasmodique ou rhume des foins) poudre d'ipéca, parfums, etc.

Ou bien appartenant au règne animal : odeur de cheval, d'écurie (Horse-asthma) de chat, de mouton, poils, fourrures, etc.

On connaît, de plus, la fréquence de l'anaphylaxie

digestive. Les albumines animales telles que celles du lait, des œufs, du gibier, des crustacés ; d'autres végétales (fraises, chocolat), peuvent à elles seules déclancher la crise d'asthme chez les individus sensibilisés.

Pour Mongorgé et Galup le choc hémoclasique serait parfois dû à une colloïdoclasie engendrée par le passage dans les humeurs d'albumines insuffisamment transformées par le foie déficient.

Il arrive souvent que l'on ne décèle aucune introduction de protéine à la base des crises de l'asthmatique. On se trouve alors devant un phénomène d'auto-colloïdoclasie et non plus d'hétéro-colloïdoclasie. La substance déchaînante s'est formée dans l'organisme même. Nous avons ici affaire à des protéines microbiennes élaborées soit par les bactéries du rhino-pharynx, soit par celles du tractus intestinal (Danysz).

Suivant les cas, et pour rétablir cette consolidation humorale, diverses méthodes ont été employées :

On a essayé, à l'aide de corps chimiques tels que le chlorure de sodium ou l'hyposulfite de soude, de rendre l'équilibre plasmatique plus stable.

Les autres méthodes sont des procédés de désensibilisation :

1^o La peptonothérapie préconisée par voie buccale par MM. Pagniez et Pasteur-Vallery-Radot ; par injections intradermiques de peptone de Whitte ou de peptone Chassaing (Blamoutier, Paul Giroud) ;

2° L'auto-hémothérapie qui a donné d'heureux résultats dans le rhume des foins (Ségard) ;

3° L'auto-sérothérapie : Widal guérit à l'aide de ce procédé son célèbre marchand de moutons ;

4° La vaccinothérapie qui va faire plus particulièrement l'objet de notre thèse.

LA VACCINOTHÉRAPIE DANS L'ASTHME

Le domaine de la vaccinothérapie s'est singulièrement étendu depuis ces dernières années. A son début, la vaccination fut simplement préventive et surtout empirique. Pasteur, le premier, l'érigea en méthode scientifique et l'étendit à un grand nombre de maladies microbiennes. On essaye ensuite d'appliquer l'action jusqu'alors préventive des vaccins à des effets curatifs.

Les premiers essais de vaccinothérapie effectués par Koch en août 1890 contre la tuberculose se terminèrent par un échec complet. En 1893, Fraenkel, de Hambourg, publia les résultats de 57 observations de vaccinothérapie dans la fièvre typhoïde.

Mais c'est à Wright, en 1901, que nous devons le grand essor pris par cette méthode nouvelle : il la préconisa pour le traitement d'une grande partie des maladies microbiennes. Pendant plusieurs années cette thérapeutique fut mal accueillie en France et n'eut que peu d'expérimentateurs dans ce pays. Il fallut les publications de Mauté pour faire apprécier les avantages qu'on ne saurait désormais mettre en doute.

Depuis, la vaccinothérapie fut appliquée avec des

résultats variables mais bien souvent satisfaisants à de nombreuses affections chirurgicales ou médicales.

Parmi ces dernières, celles du poumon bénéficièrent tardivement de cette méthode qui semble pourtant tenir, là encore, ses promesses, soit qu'on l'emploie dans les états aigus ou dans les états chroniques.

L'asthme est une des plus intéressantes de ces affections, étant donnés les succès déjà obtenus par la protéinothérapie : les résultats comparés devant peut-être nous permettre de mieux comprendre le complexe mécanisme des vaccins sur nos réactions humorales.

Il existe trois catégories différentes de vaccins susceptibles d'être employés dans la thérapeutique de l'asthme :

Les premiers sont des « stock-vaccins », émulsions de corps bactériens préparées avec des germes prélevés à l'avance sur des malades atteints d'infection en évolution, et dont les souches sont entretenues par culture dans les laboratoires.

Les seconds sont les vaccins adaptés, adaptés à chaque cas particulier. « Les microbes qui infestent les crachats sont numérés à l'aide d'un oculaire quadrillé. On établit ainsi la proportion pour cent de chacune des espèces microbiennes existantes ; puis à l'aide d'émulsions mères, provenant de souches diverses et mélangées comme il convient, on fabrique des ampoules contenant en moyenne 500 millions de microbes par centimètre cube, dans des propor-

tions qui représentent celles de la numération pratiquée dans les crachats ». Telle est la préparation des vaccins employés par M. Jean Minet, Professeur de Thérapeutique à Lille, et préparés par le Dr Benoît, de la Faculté de Lille également.

En troisième lieu, les auto-vaccins qui nous paraissent le mieux atteindre le but que nous nous proposons : reproduire d'une façon aussi exacte que possible l'image de la flore bactérienne contenue dans l'expectoration des malades. L'auto-vaccin étant, en effet, obtenu en partant du germe responsable de la maladie prélevé sur le malade même. Il existe plusieurs variétés d'auto-vaccins. Ce sont : 1° les auto-vaccins injectables : auto-vaccins chauffés, iodés ou sensibilisés, suivant la façon dont les corps microbiens ont été tués.

2° Les auto-bouillon-vaccins parmi lesquels on distingue les « filtrats » obtenus par filtration des bouillons de culture et les bouillons-vaccins obtenus par centrifugation ou par précipitation ;

3° Les auto-vaccins à prendre par la bouche : Danysz a montré avec son entéro-antigène l'efficacité de la vaccination par voie buccale.

Rousseau, Ségard, Walker, Minet font les premiers essais de traitement de l'asthme par les vaccins microbiens en 1920. Rousseau et Ségard employèrent le vaccin G anti-grippe de l'institut Pasteur : ils obtinrent une amélioration marquée chez plusieurs malades.

Après ces premiers essais, Ségard accorde la pré.

férence à des « vaccins préparés avec la flore microbienne bronchitique ou intestinale, suivant les cas, du malade même ». Il recommande l'emploi d'un auto-vaccin préparé suivant la technique de Mauté.

Walker injecta un stock-vaccin de l'espèce microbienne à laquelle le malade est sensibilisé.

Minet, de Lille, dans ses premières recherches, a fait trois essais d'auto-vaccinothérapie et a obtenu deux succès. Depuis il a complètement abandonné la méthode au profit de stock-vaccins adaptés dont la formule est la suivante :

Pneumocoque	20 millions
Tétragènes.	40 —
Micrococcus catarrhalis....	40 —
Staphylocoques	400 —

Les injections sont faites sous la peau à doses progressives et croissantes à raison de 2 séries de 10 injections séparées par un repos plus ou moins prolongé.

Musser a préparé un auto-vaccin avec les sécrétions bronchiques du malade.

Laskovitz et Sandford ont utilisé un auto-vaccin trachéal à la dose de 1/2 centimètre cube tous les trois jours, pendant dix semaines.

Vallet injectait au malade ses propres crachats homogénéisés et stérilisés par le chloroforme.

Cépède prépare et injecte un vaccin mixte contenant les microbes suivants : streptocoques, sta-

phylocoques, pneumocoques, entérocoques, micrococcus catarrhalis.

Poux (Thèse de Montpellier, 14 décembre 1921) donne une observation très concluante d'auto-vaccin chez un asthmatique de 35 ans.

En Angleterre, Allen et Bolke ensemencent le crachat lui-même du malade et préparent un vaccin mixte reproduisant la flore de ces crachats.

W. Leishman préconise, dans le traitement de l'asthme, un vaccin contenant :

Bacilles de Pfeiffer.....	400 millions
Streptocoques.....	80 millions
Pneumocoques	200 millions

La statistique donnée par Rogers, de Calcutta, paraît probante. Traitant 40 asthmatiques vivant sous le climat du Bas Bengale par des auto-vaccins streptococciques, il a noté chez 15 % un résultat négatif, chez 32 % une amélioration très nette suivie cependant de rechutes, chez 52 % la guérison qui se maintient depuis un temps de 9 mois à 4 ans (The British Medical Journal, n° 3159, 16 juillet 1921, *presse médicale* 7 septembre 1921).

Rogers emploie un vaccin seulement anti-streptococcique, mais tout de même un auto-vaccin : 100 millions de streptocoques, par centimètre cube, streptocoques provenant de l'expectoration du malade.

Haibe de Namur trouverait dans l'expectoration de 80 % de ses asthmatiques du streptocoque hém-

lytique. Par la vaccinothérapie, il a obtenu 30 % de guérisons définitives pendant 4 ans, 50 % d'améliorations et 20 % d'échecs. Il emploie un auto-vaccin par streptocoque hémolytique (Acad. royale de Méd. de Belgique, 27 mars 1926).

Venturelli aurait constaté, lui aussi, ce même fait.

Il obtient, à l'aide du même traitement, 2 guérisons complètes, 5 améliorations et 1 échec (Riforma Medica n° 31, 4 août 1924).

A côté de ces vaccins tirés de voies respiratoires, citons les auto-vaccins tirés des voies digestives et qui auraient donné de bons résultats (Technique de Danysz).

Rejetant le stock-vaccin à cause de son impersonnalité même, nous nous sommes de préférence adressés à l'auto-vaccin qui nous paraît le mieux représenter la flore microbienne de l'arbre pulmonaire quantitativement et surtout qualitativement. Lorsque l'on a affaire à des germes tels que le streptocoque, le staphylocoque ou le tétragène, dont il existe de nombreuses variétés, il ne nous paraît pas indifférent de s'adresser à la race même qui se trouve en jeu.

CONTRE-INDICATIONS DE LA VACCINOTHÉRAPIE

Il n'existe guère, en général, de contre-indications absolues pour la vaccinothérapie sauf pour les affections cardiaques et rénales graves.

R. L. Cecil contre-indique la vaccinothérapie dans les néphrites graves ; Ségard conseille l'abstention chez les cardiopathes et les rénaux, la prudence chez les femmes enceintes et les sujets menacés d'hémorragies ; Minet n'accepte, comme contre-indication absolue, que la présence d'une néphrite chronique antérieure.

En cas de doute, nous conseillons d'employer au début le vaccin à petites doses afin de se rendre compte de la susceptibilité du malade et d'éviter les accidents anaphylactiques.

PRÉPARATION DE L'AUTO-VACCIN

Deux modes de préparation d'auto-vaccin injectable ont été utilisés dans les observations qui vont suivre : auto-vaccin iodé pour les trois premières observations ; auto-vaccin chauffé pour la dernière.

1° Mode de préparation de l'auto-vaccin iodé (Procédé Ranque et Senez).

Les crachats du malade sontensemencés soit sur gélose ordinaire, soit sur une gélose ascite. Après 24 heures d'étuve à 37°, on fait une suspension dans l'eau physiologique à sept pour mille. Cette suspension est dosée habituellement de façon à ce qu'un centimètre cube contienne environ un milliard de corps microbiens. Ce dosage est obtenu par comparaison avec une suspension type, vérifiée de temps à autre par une numération.

La suspension est ensuite mise en contact avec la solution iodo-iodurée de Lugol. On ajoute un nombre de gouttes suffisant pour que la solution reste colorée en jaune ; on laisse en contact trois à quatre heures. Si pendant cette durée il y a décoloration, on ajoute quelques gouttes de Lugol. Après ce contact on fait disparaître l'excès d'iode par quelques gouttes d'une solution stérilisée d'hypo-

sulfite de soude à dix pour cent. On obtient ainsi un vaccin parfaitement clair et homogène. Avant la mise en ampoules, on vérifie par culture si le vaccin est bien stérile.

2° Mode de préparation de l'auto-vaccin chauffé.

On ensemente les crachats comme précédemment sur gélose ordinaire ou sur gélose ascite. Au bout de 24 heures on émulsionne dans l'eau physiologique à neuf pour mille. On obtient une dilution des germes au taux de trois milliards par centimètre cube que l'on chauffe pendant une heure à 53°. Le vaccin est ensuite réparti en ampoules stérilisées. L'une des ampoules, prise au hasard après fermeture des dites ampoules, est ensuite ouverte et le contenu introduit aseptiquement dans un tube de gélose inclinée qui, mis à 37°, constitue le témoin de la stérilisation du vaccin.

Il nous paraît utile d'insister sur la simplicité et la rapidité relatives de ces modes de préparation. Il suffira de recueillir les crachats du malade dans un vase stérile et d'adresser l'échantillon au laboratoire. L'auto-vaccin sera rapidement préparé et le traitement commencé de 3 à 4 jours après le prélèvement.

ÉTUDE CLINIQUE

OBSERVATION I

(Communiquée par le professeur Chevrel).

L'enfant G..., 10 ans. Vu en consultations avec le Docteur L... à A... le 18 février 1923.

Cet enfant, fils de mère asthmatique, a fait des crises d'asthme depuis l'âge de 16 mois. Les crises légères et espacées au cours de la deuxième année ont été ensuite de plus en plus fréquentes, s'accompagnant de bronchite et d'emphysème. L'enfant tousse pendant l'hiver d'une façon continue depuis l'âge de 7 ans. Il lui est presque impossible de sortir et de fréquenter la classe pendant la mauvaise saison.

A l'examen, le 18 février 1923, l'enfant produit l'impression la plus pénible. Il est cyanosé, les veines de la face et du cou sont distendues, la respiration est extrêmement pénible, lente, sifflante avec une expiration interminable. Le malade est assis dans son lit auprès duquel on fait brûler en permanence des poudres anti-asthmiques. L'oppression est telle qu'il parle avec difficulté.

L'examen du thorax montre que la poitrine est extrêmement déformée. L'état de maigreur est tel que les côtes et le sternum ont une apparence squelettique.

Le sternum est projeté en avant de même que la partie antérieure des premières côtes. Dans la partie inférieure de la paroi thoracique antérieure, la projection en avant du sternum est accusée davantage par le retrait des côtes qui fuient en arrière et en dedans formant un large sillon circulaire au-dessous duquel le rebord des fausses côtes se relève sur tout le pourtour de la circonférence thoracique inférieure. En arrière, on note une voussure généralisée de toute la paroi avec une forte cyphose dorsale.

La percussion montre partout une sonorité normale ou exagérée.

L'auscultation indique une respiration très emphysémateuse et de nombreux râles sibilants dans toute l'étendue des deux poumons avec quelques râles sous-crépitaux de bronchite. Il existe une expectoration muco-purulente assez abondante.

Le cœur est dilaté. La pointe bat dans l'espace intercostal. Les bruits du cœur sont normaux mais le rythme est accéléré. On compte 110 pulsations à la minute.

Les autres appareils ne présentent rien d'anormal.

L'alimentation est difficile. L'enfant ne peut supporter que des liquides : lait, eau vineuse, bouillon de légumes.

L'état général semble précaire. Il existe une cyanose très marquée des extrémités et une teinte livide de tout le tégument. Les sclérotiques présentent une teinte subictérique.

Cet ensemble symptomatique, chez un enfant depuis si longtemps tourmenté par des crises d'asthme, nous fait faire un pronostic sombre. Le traitement prescrit consiste dans la révulsion au moyen d'enveloppements sinapisés, bella-

done, adrénaline, tonicardiaques, et l'on décide, étant donné que ce traitement institué déjà depuis longtemps reste à peu près sans résultat, d'avoir recours à la vaccinothérapie par un auto-vaccin.

Les crachats du malade sontensemencés sur gélose et gélose ascite après que l'examen bactériologique a démontré dans cette expectoration l'absence de bacille de Koch. Les cultures obtenues sont émulsionnées en eau physiologique et la dilution représentant à peu près 500 millions de germes par centimètre cube est inoculée au malade dans les conditions suivantes : injections tous les deux jours de doses progressives de $\frac{1}{3}$ de centimètre cube, $\frac{1}{2}$ centimètre cube, $\frac{2}{3}$, 1, et 1 cmc. $\frac{1}{2}$. Après 10 jours de repos, on pratique une nouvelle série d'injections identiques aux précédentes.

Dès les premières injections une grande amélioration se produit dans l'état du malade. La dyspnée si pénible se calme, les râles sous-crépitaants disparaissent, puis les râles sibilants. La cyanose s'atténue progressivement. L'enfant, au bout de 4 injections, peut se lever et s'alimenter presque normalement. A la fin de la seconde série de piqûres il est transformé. L'asthme a complètement disparu, l'état général est bon. L'enfant va en classe régulièrement et tousse de temps à autre. Des exercices de gymnastique suédoise et respiratoire sont institués pour essayer de porter remède aux déformations thoraciques.

Au mois de mai 1923 on pratique, par prudence et pour maintenir le résultat acquis, une nouvelle série de piqûres. Cette série est aussi bien supportée que les précédentes.

Depuis ce traitement l'enfant s'est développé normalement. Les crises d'asthme n'ont jamais reparu. Peu à peu

les désordres locaux et généraux engendrés par la maladie se sont dissipés. L'enfant est entré au collège en 1925, à l'âge de 12 ans, et a pu mener sans difficulté une existence laborieuse sous le régime de l'internat. Il est actuellement très bien portant, et seuls des vertiges de déformation thoracique en bonne voie d'amélioration témoignent de la grave maladie qui a tourmenté son enfance.

OBSERVATION II

(Communiquée par le Professeur Chevrel).

M. de la F..., 9 ans, se présente à la consultation le 10 septembre 1926. Elle revient du Mont-Dore où elle a fait une cure pour des crises d'asthme qui ont débuté au mois de juin 1925.

C'est une enfant un peu frêle, d'apparence chétive ; on trouve dans son passé des crises d'entérite muco-membraneuse. Son père est bien portant. La mère était asthmatique et a succombé à une infection grippale.

Au moment de notre examen la malade est atteinte d'une dyspnée très pénible. Le thorax est globuleux, l'inspiration est difficile, l'expiration très prolongée. La percussion révèle une sonorité normale dans les deux poumons ; l'auscultation, de nombreux râles sous-crépitaux et sibilants disséminés, sans foyer. Il n'existe pas d'inégalité de l'intensité de la respiration d'un côté à l'autre, pas de souffle hilaire. Aucun signe d'adénopathie trachéo-bronchique.

Le cœur est normal ainsi que tous les autres appareils.

L'état général de l'enfant est médiocre. On note une

cyphose dorsale très marquée. L'alimentation est difficile et il en résulte un sérieux amaigrissement.

Devant la carence des moyens de traitements classiques, adrénaline, belladone, iodure de potassium, arsénic, on décide de pratiquer des injections d'auto-vaccin. Les injections sont faites en deux séries de cinq séparées par un intervalle de 15 jours. Les doses sont les suivantes : $\frac{1}{3}$ de centimètre cube, $\frac{1}{2}$, $\frac{2}{3}$, 1, et 1 cmc. $\frac{1}{2}$.

Après la première injection, la dyspnée diminue considérablement. Elle s'atténue encore après les injections suivantes. Le succès est tel qu'après la première série de cinq piqûres l'enfant peut être considérée comme guérie. Les râles de bronchite ont disparu avec la dyspnée. L'état général de l'enfant s'améliore rapidement, l'appétit augmente et la malade est transformée. La seconde série d'injections est faite malgré son inutilité apparente. Ces injections ne déterminent d'ailleurs qu'une faible réaction locale, sans fièvre ni phénomènes généraux.

A la suite de ce traitement, l'enfant passe un hiver excellent sans rhume, ni bronchites, ni crises d'asthme. Mais au printemps elle prend la grippe. Nous la revoyons le 15 avril 1927 faisant une violente crise d'asthme. La famille, ravie du succès de l'auto-vaccinothérapie, demande que le traitement soit repris et un auto-vaccin est pratiqué dans les mêmes conditions que le premier.

Cette fois, les résultats des injections n'ont pas été démonstratifs. S'il y a eu une certaine amélioration consistant dans une sédation de la toux et des signes d'auscultation, l'intensité de la crise d'asthme n'a pas paru influencée. La malade a continué à faire tous les mois environ une

crise très pénible. Une nouvelle série d'injections pratiquée en août 1927 par le Dr M... de Bécherel, ne semble pas avoir donné de résultats.

La malade n'a pas été revue depuis et nous n'avons plus eu de ses nouvelles.

OBSERVATION III

(Communiquée par le Professeur Chevrel).

Dr J..., 37 ans. Asthmatique depuis l'âge de 30 ans. A subi plusieurs années divers traitements de désensibilisation qui n'ont produit aucun résultat.

En 1926, en désespoir de cause, le malade a fait une série de cinq injections de stock-vaccin Minet. A la suite de ces piqûres l'asthme disparaît complètement pendant 18 mois. Mais les crises reparaissent au mois de juin 1927, crises nocturnes très pénibles qui deviennent peu à peu plus intenses et gênent considérablement le malade qui ne présente par ailleurs aucun phénomène pathologique. Examiné à diverses reprises, le docteur J. a une respiration à peu près normale, sauf un léger degré d'emphysème. Il n'a rien au cœur ; son tube digestif est en parfait état ; il n'existe dans les urines ni sucre, ni albumine.

Au début de 1928, le malade voyant ses malaises persister et augmenter, se décide à faire pratiquer un auto-vaccin. A cet effet, ses crachats sontensemencés sur gélose et gélose ascite et le produit de râclage des tubes est dilué dans l'eau physiologique à la concentration de 300 millions de bactéries par centimètre cube.

La première injection de 1/2 centimètre cube pratiquée le 10 février 1928 amène la disparition immédiate des crises. Une seconde injection de 1 centimètre cube est faite le 12. Le malade se sentant guéri cesse les piqûres. La guérison apparente persiste jusqu'au 14 avril. A cette date les crises reparaissent la nuit, d'abord légères, puis de plus en plus pénibles, et le Dr J. escomptant de nouveau un bon résultat, pratique une injection de 1 centimètre cube de l'auto-vaccin précédemment préparé.

Cette injection déclanche une véritable crise anaphylactique. Au bout de quelques minutes le malade se sent défaillir, tombe en demi-syncope et se trouve secoué par des convulsions extrêmement violentes en même temps qu'il reçoit une sensation d'angoisse fort pénible. Cet état se prolonge pendant 1 1/4 heure et laisse à sa suite une sensation de fatigue extrême qui s'est dissipée au cours des heures qui ont suivi.

Ces accidents anaphylactiques ont empêché le malade de renouveler les injections d'auto-vaccin. L'asthme n'a pas été modifié par la crise et continue d'évoluer.

OBSERVATION IV

(Communiquée par le Dr Patay).

M. P..., âgé de 42 ans. Présente de nombreuses bronchites depuis l'âge de 18 ans jusqu'à celui de 31 ans. A eu ses premières crises d'asthme pendant la guerre, crises qui l'ont fait réformer à 35 % en 1917. Ces crises étaient pour ainsi dire continuelles, le malade ne passant jamais une seule

nuît sans utiliser le pulvérisateur Lancelot et les poudres Legras. Il se présente pour la première fois devant le médecin traitant en 1925, en pleine crise. Celui-ci lui fait successivement de l'évatmine, du sérum de Heckel, des injections d'adrénaline et aussi de morphine pendant plus d'un an, à intervalles plus ou moins rapprochés. En 1926, ont fait une analyse des crachats où le B. K. reste négatif. On trouve par contre du staphylocoque et du pneumocoque. On prépare alors un auto-vaccin.

On fait d'abord douze injections intra-musculaires du dit vaccin, injections quotidiennes ; puis une autre série de six, à raison d'une tous les deux jours. Résultat du traitement : disparition complète des crises d'asthme. Atténuation très marquée des signes de bronchite. Amélioration très grande de l'état général. Le malade qui était resté alité pendant plus de deux mois peut reprendre son travail. Depuis il ne s'est jamais alité et n'a pas présenté de véritable crise : tout au plus une gêne de la respiration par le temps très brumeux.

DISCUSSION DES OBSERVATIONS

Nous ne pouvons présenter, dans cet ouvrage, que quatre observations inédites d'auto-vaccinothérapie dans l'asthme. Il eût certainement été préférable que nous puissions en publier un plus grand nombre. Nous regrettons que notre jeune expérience ne nous permette pas d'être mieux documenté. Nous devons dire, toutefois, que nous avons eu l'occasion d'appliquer notre thérapeutique par l'auto-vaccin dans plusieurs autres cas d'asthme. Malheureusement les tâtonnements du début pour établir notre technique ne nous permettent pas de tenir compte ici des divers résultats que nous avons obtenus.

Que pouvons-nous donc déduire des quatre cas d'asthme traités par l'auto-vaccin.

Observation I. — Il s'agit d'un enfant dont l'état général est devenu extrêmement précaire sous l'influence des violentes crises d'asthme auxquelles il est continuellement en proie. Un résultat positif très remarquable a été obtenu à l'aide de l'auto-vaccin : cessation complète des crises, et par suite retour à un état de santé florissant. Chez ce malade la transformation a été complète. La guérison date de 5 ans

Observation II. — L'enfant commence le traite-

ment par l'auto-vaccinothérapie après avoir épuisé les divers traitements classiques sans avoir obtenu le moindre résultat. Grâce à l'auto-vaccin, on obtient une absence totale des crises d'asthme pendant une durée de 7 mois. Mais ce ne sera qu'une amélioration passagère. Au bout de ce temps, retour des crises. Les injections d'auto-vaccin sont reprises, mais cette fois sans aucun résultat.

Observation III. — Chez ce malade une telle amélioration se produit au bout de deux injections du vaccin que celui-ci cesse les piqûres et pendant les deux mois qui suivent se considère guéri. A cette époque les crises reparaissent. Le patient fait à nouveau appel à l'auto-vaccin. A la première injection une telle crise anaphylactique se déclanche que l'on doit abandonner le traitement.

Observation IV. — Un succès complet est obtenu dans ce cas. Cet asthmatique qui a eu recours pendant 9 ans à tous les moyens de traitement alors préconisés voit après sa série d'injections d'auto-vaccin ses crises d'asthme disparaître complètement.

En résumé, deux guérisons complètes ont été obtenues : l'une qui dure depuis 6 ans, l'autre depuis 3 ans. Deux améliorations passagères suivies de rechutes sur lesquelles l'auto-vaccin s'est trouvé cette fois sans action.

Comment pouvons-nous, en l'état actuel de nos connaissances, expliquer ces deux insuccès ?

Dans l'observation II, nous pouvons invoquer

l'existence d'une épine irritative organique que nous avons méconnue.

Dans l'observation III, nous devons indiquer, dès l'abord, que le D^r J. ravi du résultat des deux premières injections d'auto-vaccin, n'a pas voulu finir la série complète et n'a donc pas subi le traitement d'usage. Nous avons alors obtenu une amélioration passagère, l'action des deux injections de vaccin n'étant pas suffisante pour provoquer une réaction assez forte de l'organisme. La quantité d'anticorps fournie a pu se trouver, de ce fait, nettement inférieure à celle d'antigène élaborée par l'individu.

Enfin, peut-être y a-t-il eu, en plus de ces défauts de technique, un défaut de préparation de l'auto-vaccin. Nous connaissons très mal encore les réactions d'immunité, c'est pourquoi nous nous expliquons mal les résultats parfois paradoxaux que nous obtenons au cours des vaccinothérapies. Indiquons que cette méthode d'auto-vaccinothérapie est une méthode d'avenir et que, quels que soient les résultats obtenus, elle est d'une bénignité absolue.

MODE D'ACTION DE L'AUTO-VACCIN

Comment agit l'auto-vaccin ? La question qui se pose est la même que pour les autres vaccins employés dans la thérapeutique vaccinothérapique. Elle est très complexe, difficile à résoudre.

Pour les uns il s'agit non pas de bactériothérapie mais de protéinothérapie : les vaccins injectés agiraient simplement par leurs protéines. La guérison de certains cas d'asthme a bien été obtenue, en effet, par un traitement anti-anaphylactique.

Cependant, contre cette idée de protéinothérapie pure, nous opposerons l'argument suivant qui a une valeur indiscutable : si on opère la lyse des corps bactériens on n'obtient plus les mêmes résultats curatifs malgré la présence des mêmes protéines. L'élément figuré lui-même paraît alors nécessaire, tout au moins dans certains cas.

Rogers, de Calcutta, en employant ses vaccins streptococciques dans l'asthme, s'est demandé s'il ne devait pas ses résultats favorables à la présence de quantités appréciables de peptone : des analyses chimiques soignées lui montrèrent qu'il n'en était rien, bel argument en faveur de la spécificité vaccinale.

On objectera que l'action très rapide des injections vaccinales sur les crises de plusieurs des malades que nous venons de considérer n'est guère compatible avec une action immunisante purement vaccinale qui ne s'exerce habituellement qu'au bout d'un certain temps. Mais on a déjà soutenu que cette immunité rapide pouvait exister et nous savons d'après Nicolle que : « Passé un certain moment qui varie, bien entendu, suivant les circonstances, l'organisme malade contient toujours plus ou moins d'antigène, mais il s'est formé des anti-corps parfois très abondants. *A fortiori*, dans les infections chroniques. C'est alors que les vaccins sont indiqués. » Voilà qui peut expliquer la rapide action des vaccins tout en laissant intacte la théorie de l'immunisation spécifique.

Walker reconnaît les bons résultats obtenus à l'aide des auto-vaccins dans les infections chroniques où, malgré la quantité importante d'anti-corps fournis, l'organisme se trouve encore assez fort pour réagir à l'excitation vaccinale.

CONCLUSIONS

I. — Il n'y a pas un asthme, mais des asthmatiques.

II. — Le traitement complet du terrain asthmatique devra répondre à 3 conditions :

- 1^o Supprimer les épines irritatives organiques ;
- 2^o Rétablir l'équilibre vago-sympathique ;
- 3^o Consolider l'équilibre colloïdal des humeurs.

III. — Parmi les procédés employés pour consolider l'équilibre des humeurs nous retenons l'auto-vaccinothérapie qui nous paraît reproduire le plus exactement, tant au point de vue quantité qu'au point de vue qualité, la flore microbienne de l'appareil respiratoire.

IV. — Les seules contre-indications à ce traitement sont les cardiopathies avancées et surtout les affections rénales graves.

V. — Les auto-vaccins que nous avons employés sont des auto-vaccins iodés ou chauffés.

VI. — En prenant des précautions pour éviter les accidents anaphylactiques, et en ne négligeant pas le traitement des épines irritatives concomittantes, l'auto-vaccinothérapie nous paraît un procédé de

traitement à préconiser de préférence à la peptonothérapie et à la vaccinothérapie, méthodes de traitement ne comprenant pas tous les microbes existant dans la sécrétion bronchique.

Vu : le Président de la thèse,

F. BEZANÇON

Vu le Doyen,

ROGER

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Achard et Flandin.* — Variations de la toxicité des centres nerveux dans l'anaphylaxie.
- Adamson.* — On the present position of curative vaccination (*British Journal of dermatology*, avril-juin 1919).
- Adelson.* — Sur la vaccinothérapie de l'asthme (*Vratch-Delo* 16 juillet 1927, p. 971-975).
- Alexander (D. M.).* — The bacterial infections of the respiratory passages and their treatment by vaccines (*Liverpool Med. Chir. journal*, 1912, 173-179).
- Allen (R. W.).* — The respiratory tract in the health and in disease and the application of vaccine therapy to disease conditions of the Same (*J. vacc. therap. London*, 1912).
- Allen (E. S.).* — Vaccine in chronic infections (*Kentucky, M. J. Bowling Green*, 1911, IX, 363-367).
- Ambard.* — De la durée des phénomènes biologiques consécutifs à l'introduction de substances étrangères dans l'organisme (*Presse médicale*, 9 janv. 1919).
- Arent Besche (Christiania).* — Konstitutionnelle Ueberempfindlichkeit und asthma bronchialis (*Ber. Klin. Woch.*, 23 sept. 1918).
- Auburtin.* — Les principes de la vaccinothérapie (*Progrès médical*, 14 mai 1921).
- Audin.* — La leucocytose dans les infections (*Presse médicale*, 24 avril 1919).

- Auld.* — Further remarks on the treatment of asthma by peptone (British Medical Journ., 20 juillet 1918, p. 49).
- Barani.* — Considerazione a proposito della sieroterapia applicata all'asma essenziale (Gaz. Med. Milano).
- Barlett (C. J.).* — Bacterial vaccines in the treatment of diseases (Proc. Connet M. Soc. Hartford, 1909).
- Béro (Lucien).* — Recherche sur la flore bactériologique du poumon de l'homme et des animaux (Arch. de Méd. exp. et d'Anat. path., n° 3, 1889).
- Bertrand (L.).* — Le traitement préventif et curatif des maladies microbiennes par les vaccins bactériens (Ann. Soc. de méd. d'Anvers, 1910).
- Besredka.* — De la vaccination anti-anaphylaxique (Soc. de Biologie, 21 nov. 1908. Annales de l'I. Pasteur, févr. 1909).
- Besredka, Stroebel et Jupille.* — Anaphylatoxine, peptotoxine et peptone dans leurs rapports avec l'anaphylaxie (Ann. de l'I. Pasteur, 1913).
- Besser (Von).* — Bactéries des voies respiratoires aériennes à l'état normal (Beitrag zur Path. Anatomie von Zugler, n° 4, 1889).
- Bezançon et de Jong.* — Traité de l'examen des crachats, 1912.
— Précis de pathologie médicale, t. II. L'asthme, p. 160 à 181).
- Bezançon et Legroux.* — Essais de bactériothérapie dans la grippe (Bull. Acad. Médecine, 14 janv. 1919).
- Biedl et Krauss.* — Experimentelle studien über anaphylaxie Zeitschr. für Immun. aind Exper. Therapie, 1910, III, p. 408.
- Billard (G.).* — Le rhume des foins (théorie pathogénique).
- Bouché et Hustin.* — Le choc sérique léger chez l'homme (Presse médicale, 8 oct. 1921).

Boucheron. — Sérothérapie antistreptococcique dans l'asthme
(C. R. Soc. de Biol. Paris, 1898, p. 479).

Breton et Grysez. — La vaccinothérapie (Exposé et applications
médicales. Echo médical du Nord, 21 mai 1921).

Briscoe. — Asthma (J. vaccine therapy. London, 1913, II, 29-37).

Broughton, Alcock. — Essais de vaccinothérapie par des virus-
vaccins sensibilisés de Besredka (C. R. Soc. de Biologie,
15 mars 1913).

Brunerye (Fernand). — Traitement de l'asthme par la vaccino-
thérapie (Thèse Lille, 1922).

Carl malt (Jones). — The treatment of bronchial asthma by a
vaccine (Brit. M. J. London, 1909-1049).

Castaigne (J.). — La vaccinothérapie (J. Méd., Français, mars
1919).

Cépède. — (Annales de Biologie appliquée, I, 1921, p. 41).

Cordier (V.). — Anaphylaxie alimentaire et crise d'asthme (Arch.
des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition,
oct. 1919, p. 287).

— Quelques travaux récents sur l'asthme (Presse médicale,
18 févr. 1918).

Courmont et Rochaix. — L'immunisation par voie intestinale
(C. R. Acad. des Sciences, 20 mars 1911).

Craig (H.-A.). — Observation from 300 cases treated by auto-
genous bacterial vaccines (Med. Rec. N. Y., 1912,
I, XXXII, 465-69).

— Observations on 395 cases treated with auto-genous bac-
terial vaccines (J. vaccine Therap. London, 1912,
318-27).

— The principles and application of auto-genous bacterial
vaccins in the treatment of diseases (Med. Rev. N. Y.,
1910, LXX, 1015-21).

Danysz. — Traitement anti-anaphylactique de l'asthme, de cer-

- taines dermatoses et de troubles gastro-intestinaux (Presse médicale, 18 juillet 1918).
- Origine, évolution et traitement des maladies chroniques non contagieuses (Paris, J. B. Baillière et fils, 1920).
 - Antianaphylaxie curative (Avenir Méd., déc. 1920).
- Delbet.* — Sur la vaccinothérapie (B. et M. Soc. de Chirurgie, 25 février 1920).
- Denys et Vaudevelde.* — Vaccinothérapie antistreptococcique des bronchites chroniques (C. R. Soc. Biol., 6 nov. 1897).
- Dolson.* — A case of asthma cured by vaccine (London, M. J. 1916, 57).
- Dore (Jean).* — Contribution à l'étude de l'auto-vaccinothérapie (Thèse Toulouse, 1921).
- Dufour (H.).* — Immunité vaccinale, maladie chronique ; guérison par la vaccinothérapie expérimentale (Bull. Soc. Méd. des Hôp., 14 janv. 1921).
- Findlay.* — The treatment of bronchial asthma with autogenous vaccines (J. Med. Ass. Georgia Augusta, 1916-1917, p. 198-201).
- Flexner.* — Considérations générales sur la sérothérapie et la vaccinothérapie (J. of the Amer. med. ass. Chicago, 15 janv. 1921).
- Friedberger et Hartoch.* — Zeitschr. f. Immunität, vol. III, 1919).
- Galup (J.).* — (Mont-Dore). Asthme et hémoclasie digestive (Presse médicale, 1^{er} févr. 1922),
- Galup et Ségard.* — Pathogénie et traitement de l'asthme (Doin, janv. 1929).
- Haibe.* — La vaccinothérapie dans l'asthme bronchique (Journal de Méd. Paris, 27 déc. 1926, p. 1075).

- La vaccinothérapie de l'asthme bronchique (Soc. méd. de Bruxelles, 12 avril 1926).
- Hale, White et Eyre.* — The results of a year's use of vaccines in general medicine (Lancet, 5 juin 1909).
- Heckel (F.).* — Le médecin praticien devant l'asthmatique : 1^o orientation diagnostique ; 2^o conduite thérapeutique. Quelques considérations sur l'asthme, les asthmatiques et leur traitement (Journal médical français, déc. 1920).
- Hofbauer.* — Die serumtherapie des bronchialasthmas (Deuts. med. Woch. Berlin et Leipzig, 1914).
- Hutcheson Budd.* — A vaccine for the treatment of bronchial asthma, report on twenty cases (Am. J. M. Sc. Philad., 1918, 826-829).
- Kopaczewski et Wahram.* — La suppression du choc anaphylactique (C. R. Acad. des Sciences, 1919, p. 250).
- Kopaczewski.* — L'antianaphylaxie (Annales de méd., 1920 t. VIII, n^o 4, p. 291).
- Léri (A.).* — Asthme. Anaphylaxie et antianaphylaxie (Journal méd. franc. déc. 1920).
- Le Roy.* — Thérapeutique clinique et bactériologique de l'appareil respiratoire. Paris, 1900.
- Lian et Cathala.* — L'hypertonie pneumogastrique dans l'asthme (Paris médical, 10 juillet 1920).
- Livison.* — The treatment of horse asthma by repeated injections of normal horse serum (N.-York. M. J., 1915, p. 901-903).
- Lumière et Chevroton.* — Sur un procédé simple et inoffensif permettant d'éviter le choc anaphylactique (C.R. Acad. des Sciences, 18 oct. 1920, p. 741).
- Lumière et Couturier.* — Sur le choc provoqué par l'introduction des substances inertes dans la circulation (Hid., 1920, p. 1172).

- Sur la nature du choc anaphylactique (C. R. Acad. des Sciences, 31 janv. 1921, p. 294).
- Mauté.* — Ma pratique de la vaccinothérapie (Presse méd., 1911, XIX, p. 201-203).
- Etat actuel de la vaccinothérapie (Journ. des Prat., 1912, p. 90).
- Meltzer.* — Bronchial asthma as a phenomenon of anaphylaxis (J. of Amer. Med. Assoc., 1920, n° 55).
- Minet (J.).* — Traitement de l'asthme par la vaccinothérapie (Bull. et Mém. de la Société des Hôp. de Paris, 4 févr. 1921).
- Sur la vaccinothérapie des affections pulmonaires chroniques (Méd. des Hôp. de Lyon, 24 oct. 1922).
- Traitement des affections pulmonaires par la vaccinothérapie (Presse méd., 13 juillet 1921).
- Minet et Porez.* — La vaccinothérapie dans l'asthme infantile. Vigot frères, édit., Paris.
- La vaccinothérapie de l'asthme bronchique (Laboratoire, mars-avril 1928, p. 61).
- Mongorgé.* — L'asthme. Paris, 1920, 3^e édit. Vigot, édit.
- Pagniez (Ph.).* — Conceptions actuelles sur la nature anaphylactique et le traitement de l'asthme.
- Pagniez et Pasteur Vallery-Radot.* — L'anti-anaphylaxie digestive (Annales de Médecine, 4 oct., t. VIII, n° 4, 1920).
- Parker.* — Observations on the use of antitoxin in asthma (N.-York State J. M., 1911, 35-36).
- Poux.* — Vaccinothérapie dans les affections pulmonaires chroniques. Thèse Montpellier, 1921.
- Ramirez.* — Horse asthma following blood transfusion (Journal of Amer. med. Assoc., 27 sept. 1919).
- Ramond (L.).* — Conférences de clinique médicale pratique, 5^e série, Vigot, édit.

Razemon. — Vaccinothérapie des affections pulmonaires.

Prix Philippart, Lille, 1921.

Rogers. — Traitement de l'asthme par les auto-vaccins streptococciques (*The British med. Journal*, n° 3159, 16 juillet 1921).

Rubenstein. — Immunisation therapy in bronchial asthma (*N.-York M. J.*, 1918, 285-287).

Sabatini (G.). — Norderne védute sull'etio-patogénese e sulla terapia dell'asma bronchiale (*Il Policlinico* (sezione pratica, 1^{er} et 8 juin 1919).

Ségar (M.). — Les médications nouvelles des asthmes (*Journal médical français*, déc. 1920).

Sézary (A.). — La vaccinothérapie, ses principes, sa technique, ses résultats (*Journal méd. français*, mars 1919).

Sicard. — The treatment of bronchial asthma by vaccination with report of cases (*Am. J. M. Sc. Philad.*, 1917, 856-867).

Soudelle. — Traitement endoscopique de l'asthme (*Presse méd.*, 14 févr. 1914).

Thomas. — A preliminary report of vaccine therapy in bronchial asthma (*Tr. Am. et Clin. Ass. Phil.*, 1916, 209-220).

Wansteenberghe et Benoît. — Les vaccins microbiens (*Echo méd. du Nord*, 1921, n° 20).

Walker. — The treatment with bacterial vaccines of bronchial asthmatics who are not sensitive to proteins (*J. Med. research Bost.*, 1917, 51-74).

Widal, Lermoyer, Abrami, Brissaud, Joltrain. — Les phénomènes d'ordre anaphylactique dans l'asthme : la crise hémoclasique initiale (*Presse médicale*, 11 juillet 1914).

Widal Abrami et Brissaud. — Considérations générales sur la protéinothérapie et le traitement par le choc colloïdo-clasique (*Presse médicale*, 5 mars 1921).

Wilson. — Bacterin therapy in bronchial asthma (Southwest, Med. El Paso, 1917, 1, 18-23).

Wright (Sir A. E.). — Introductory address on the vaccine therapy, its administration value and limitation (Lancet Lond., 1910, 863-874).

